EMPA-REG OUTCOME a snížení rizika srdečního selhání u nemocných s diabetem

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN a LF UP Olomouc

Diabetes mellitus 2. typu je závažné onemocnění s narůstající prevalencí. Na vysoké kardiovaskulární mortalitě diabetiků se velkou měrou podílí chronické srdeční selhání. V jeho léčbě se mohou uplatnit všechny dostupné farmakologické i nefarmakologické postupy používané v běžné populaci, s přihlédnutím ke specifickým patogenetickým mechanismům srdečního postižení u diabetiků a k výsledkům řady intervenčních studií. V poslední době je kladen velký důraz na výběr hypoglykemické léčby, která může prognózu nemocných s diabetem a srdečním selháním zásadně ovlivnit. EMPA-REG OUTCOME je první prospektivní randomizovanou studií, která prokázala pozitivní vliv antidiabetické léčby na snížení rizika srdečního selhání.

Klíčová slova: diabetes mellitus, srdeční selhání, antidiabetika, glifloziny, empagliflozin, EMPA-REG OUTCOME.

EMPA-REG OUTCOME and reduction of the risk of heart failure in patients with diabetes

Type 2 diabetes is a serious disease with rising prevalence. Chronic heart failure substantially contributes to high cardiovascular mortality in diabetics. All available pharmacological and non-pharmacological therapeutic methods used in the general population with regard to the special pathogenetic mechanism of heart failure in diabetics and with regard to the results of a series of intervention studies can be applied. Recently, the selection of hypoglycemic treatments that may influence the prognosis of diabetic patients with heart failure is emphasized. EMPA-REG OUTCOME is the first prospective, randomized study that demonstrated a positive effect of antidiabetic therapy to reduce the risk of heart failure.

Key words: diabetes mellitus, heart failure, antidiabetics, gliflozins, empagliflozin, EMPA-REG OUTCOME.

Úvod, epidemiologie diabetu a srdečního selhání

Diabetes mellitus (DM) představuje závažné onemocnění se stále rostoucím výskytem – viz obrázek 1. K 31. 12. 2013 bylo v ČR registrováno celkem 861 647 diabetiků a prevalence diabetu tak dosáhla 8,2%. Oproti předchozímu roku počet diabetiků narostl asi o 20 tisíc (1). Výskyt diabetu se zvyšuje v dlouhodobém trendu, stejně jako počet jeho chronických komplikací. K vysokému počtu nemocných přispívá zejména narůstající prevalence DM 2. typu. V roce 2013 bylo v ČR registrováno 789 900 osob s touto chorobou (1). Navíc podle literárních zdrojů existuje v populaci velké procento (25–50%) asymptomatických, nebo minimálně symptomatických nemocných,

kteří nejsou diagnostikováni (2). Celkový počet diabetiků 2. typu je tedy mnohem větší.

Chronické srdeční selhání (SS) se v evropských zemích vyskytuje asi u 1–2% populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách, v 7. decenniu dosahuje výskyt 10–20% (3). Prevalence symptomatických forem je přibližně 2% a další přibližně 2% populace mají asymptomatickou dysfunkci levé komory srdeční. Znamená to, že v ČR trpí SS více než 200 000 nemocných a přibližně stejné množství osob má asymptomatickou levokomorovou dysfunkci. Nejčastější příčinou chronického SS je u nás ischemická choroba srdeční (ICHS) (3).

Diabetici trpí SS asi 4x častěji než nediabetická populace a diabetes zvyšuje riziko jeho vzniku

zvláště u žen (5x, u mužů jen 2,6x) (4). Narůst glykovaného hemoglobinu o 1% představuje navýšení rizika pro vznik SS o 8% (5). Vztah je však i opačný, nemocní s pokročilým selháním srdce jeví známky inzulinové rezistence a mají větší riziko vzniku DM (6). Společný výskyt DM a SS je v rozvinutých zemích udáván asi 0,5% u mužů a 0,4% u žen, s nárůstem u osob starších 65 let na 1,5–2% (4). V ČR by tak mohlo být více než 50 tisíc diabetiků s chronickým SS. Jejich prognóza není dobrá, medián přežití je udáván okolo 4 let (7). Srdeční selhání je navíc i častou příčinou hospitalizace, přičemž až 40% nemocných hospitalizovaných pro SS má diabetes (8). Tito nemocní mají vyšší kardiovaskulární mortalitu a delší dobu hospitalizace (9, 10). Uvedené

skutečnosti mají samozřejmě nejen zdravotní, ale i významný socioekonomický dopad.

Patogeneze srdečního postižení u nemocných s diabetem

Důvodů, které vedou k časnějšímu a rychlejšímu rozvoji SS u diabetiků, a zhoršují tak jejich prognózu, je několik. Již bylo zmíněno, že hlavní příčinou SS (až 70 % případů) je ICHS (3). Diabetes 2. typu spolu s dyslipidemií, hypertenzí a centrální obezitou jsou hlavními projevy inzulínové rezistence a patří mezi základní rizikové faktory aterosklerózy. Jedním z projevů aterosklerózy je právě ICHS. U diabetiků se často setkáváme s rozsáhlejším postižením koronárního řečiště (nemoc tří tepen), aterosklerotické léze jsou delší, vícečetné (11). Akutní koronární příhoda může u diabetiků vyústit v rozsáhlejší infarktové ložisko s následně větší poruchou kontraktility levé komory. Kombinace ICHS a autonomní neuropatie zvyšuje riziko srdečních arytmií a náhlé smrti (2).

Nicméně bývají přítomné ještě další změny specifické pro DM, hovoříme o tzv. diabetické kardiomyopatii. Základní patogenetický mechanismus těchto zpočátku funkčních, posléze i strukturálních změn zahrnuje přítomnost inzulínové rezistence, hyperinzulinemie a hyperglykemie (6). Mechanismus je velmi komplexní, jednotlivé komponenty se vzájemně ovlivňují – viz obrázek 2.

Mezi hlavní metabolické alterace vyplývající z inzulínové rezistence patří zvýšená hladina volných mastných kyselin, které jsou zvýšeně vychytávány v kardiomyocytech, kde probíhá jejich oxidace (13). Při překročení oxidačních možností mitochondrií dochází k jejich dysfunkci, strukturálním změnám a kumulaci produktů oxidačního stresu. Navíc selhání oxidační kapacity vede ke kumulaci triglyceridů (lipotoxicita) a apoptóze kardiomyocytů (6, 14). K dalším metabolickým změnám patří porucha homeostázy kalciových iontů, která je spojena se sníženou kontraktilitou a patologickou remodelací svalových vláken (6, 12).

Hyperglykemie vede ke strukturálním změnám prostřednictvím zvýšené tvorby pokročilých produktů neenzymové glykace (AGEs), aktivací proteinkinázy C a polyolové cesty (6, 12). Akumulace AGEs je spojena se vznikem můstek (cross-links) mezi myokardiálními proteiny, jako jsou kolagen, laminin a elastin, což přispívá ke vzniku fibrózy a tuhosti myokardu (15). Aktivace proteinkinázy C snižuje dostup-

Obr. 1. Vývoj prevalence diabetu v ČR na 100 000 obyvatel podle typu v letech 1992–2013 (Zdroj: ÚZIS - <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2013>)

Obr. 2. Nárys patogeneze diabetické kardiomyopatie

nost oxidu dusného a podílí se na endotelové dysfunkci. Navíc prostřednictvím stimulace tkáňového růstového faktoru také participuje na vzniku myokardiální fibrózy (16). Indukce polyolové cesty je spojena s tvorbou reaktivních forem kyslíku a dusíku (2, 11). Spolu s aktivací proteinkinázy C se podílí na expresi nukleárního faktoru kappa B (NFκB), což opět přispívá k oxidačnímu stresu, endotelové a mitochondriální dysfunkci. Všechny tyto změny navozují apoptózu a hypertrofii zbylých kardiomyocytů, což společně s intersticiální fibrózou vede k patologické remodelaci myokardu (6, 12). Hyperglykemie je zřejmě také odpovědná za mikroangiopatii, která je charakterizovaná

ztluštěním bazální membrány kapilár a tvorbou mikroaneuryzmat (17). Mikroangiopatie spolu s endotelovou dysfunkcí dále snižuje efektivní průtok krve myokardem a potencuje účinek výše uvedených změn (6, 12).

K dalším „extrakardiálním“ faktorům, které se podílí na rozvoji SS, patří aktivace systému renin – angiotenzin II – aldosteron (RAAS). Dále se uplatňují chronické komplikace diabetu, jako jsou renální insuficience a autonomní (viscerální) neuropatie (6, 12). Hyperinzulinemie vede k retenci natria a tekutin, aktivuje sympatický nervový systém. Svým trofickým působením na cévní stěnu přispívá ke vzniku hypertenze a zvýšení tuhosti cévní stěny, které se s inzu-

linovou rezistencí často asociují (11, 18, 19). Nerovnováha mezi sympatickou a parasympatickou aktivitou se neprojevuje jen tachykardií, snížením variability srdeční frekvence, oběhovou a elektrickou nestabilitou (2, 11), ale potencuje také výše uvedené negativní metabolické děje (zvýšená lipolýza, nadbytek volných mastných kyselin, oxidační stres, mitochondriální dysfunkce, aktivace RAAS) a celý patogenetický okruh se uzavírá (6, 12).

Je zřejmé, že u většiny diabetiků, zvláště 2. typu, se setkáváme se změnami, které odpovídají kombinaci aterosklerotického poškození a diabetické kardiomyopatie (2, 11). Léčba musí být proto zaměřena nejen na SS, ale i na ovlivnění hlavních rizikových faktorů aterosklerózy.

Terapie srdečního selhání u nemocných s diabetem

Vlastní léčba SS u diabetiků se principiálně neliší od nemocných bez DM (6, 20, 21). Základem zůstávají režimová a dietní opatření, farmakoterapie, chirurgická a event. podpůrná přístrojová léčba (3). V rámci farmakoterapie se u diabetiků vzhledem k výše uvedeným patogenetickým mechanismům a výsledkům řady intervenčních studií uplatní především léky ovlivňující RAAS – ACE-inhibitory nebo sartany, blokátory receptoru pro aldosteron a beta-blokátory (6, 21). U symptomatických nemocných se nevyhne podání diuretik. Pro riziko zhoršení hyperglykemie se preferují kličková diuretika před thiazidy. Přidání ivabradinu může být zváženo u symptomatických nemocných se sinusovým rytmem, sníženou systolickou funkcí a srdeční frekvencí > 70/min, která je přítomna i přes optimální léčbu betablokátozem (20, 21). V případě použití různých metod nefarmakologické léčby (implantabilní kardioverter/defibrilátor, biventrikulární kardiostimulátor pro srdeční resynchronizační léčbu atd.) chybí výsledky klinických hodnocení, které by cíleně studovaly diabetickou populaci. Jejich indikace u nemocných s DM se tedy neliší od nediabetiků. Přítomnost diabetu není ani kontraindikací srdeční transplantace. Nicméně vyšší pravděpodobnost cerebrovaskulárních onemocnění, snížení renálních funkcí a zvýšeného rizika infekcí může vést k vyloučení většího počtu diabetiků ze seznamu kandidátů této léčby než v případě nemocných bez DM (21).

Vlivy hypoglykemické léčby na prognózu diabetiků se srdečním selháním

V poslední době, v souvislosti s výsledky některých velkých klinických studií, které studovaly účinek nových antidiabetik na kardiovaskulární (KV) mortalitu a nefatální KV příhody, se dostává do popředí možnost pozitivního či negativního ovlivnění SS výběrem hypoglykemizující léčby. Obecně platí, že negativní efekt může mít jakákoliv léčba, která je spojena s vysokým rizikem hypoglykemických epizod. Ty jsou spojeny s rizikem vzniku maligních arytmií a náhlé smrti (2, 6, 11). Je třeba zmínit, že u starších antidiabetik nejsou k dispozici data o jejich vlivu na SS z velkých randomizovaných KV studií, ale spíše z metaanalýz podskupin observačních studií, registrů, či intervenčních studií s jiným primárním cílem (20).

Metformin byl u SS dlouho kontraindikován pro riziko laktátové acidózy. Výsledky několika analýz však prokázaly převažující benefit nad nežádoucími účinky metforminu (23) a v roce 2007 FDA odvolala jeho absolutní kontraindikaci u diabetiků s chronickým SS (6, 22). V souvislosti s jeho podáváním byl v některých studiích dokonce zaznamenán pokles mortality těchto nemocných (21, 23), který by mohl spočívat v úpravě metabolických dějů v kardiomyocytu (inhibici oxidace volných mastných kyselin, stimulaci glykolýzy) (6). Přesto je na místě určitá opatrnost a metformin by měl být používán u nemocných hemodynamicky stabilních, kteří nemají závažnou poruchu renální funkce a výraznou levokomorovou dysfunkci (6).

Deriváty sulfonylurey vedou k nárůstu hmotnosti a mohou ovlivňovat ATP-dependentní kanály pro draslík v myokardu (6, 11). Výsledky analýz nejsou jednoznačné. Existují data z registrů, která popisují zvýšenou mortalitu a počet hospitalizací pro SS ve srovnání s metforminem, data z jiných registrů a ze studie UKPDS to však nepotvrzují (20, 21). Rozdíly mohou souviset i s typem použitých derivátů a výběrem studované populace (6). Tak jako tak se jedná o perorální antidiabetika s nejvyšším rizikem hypoglykemie, která může být příčinou fatálních komplikací SS (2, 6, 11).

Inzulín také zvyšuje hmotnost nemocných a je spojen s vysokým rizikem hypoglykemie. Nicméně jeho přímé KV účinky jsou spíše pozitivní – protizánětlivé, antioxidační, vazodilatační,

antitrombotické, antiapoptotické, kardioprotektivní a neuroprotektivní (6, 11, 24). Nepřímo se může uplatnit inhibice lipolýzy, úprava lipidového spektra, zlepšení kompenzace diabetu a snížení glykemické variability (24). Jeho negativní vliv spočívá v inhibici natriurezy a stimulaci retence tekutin (11, 25). Výsledky klinických studií jsou také do určité míry kontroverzní. V některých starších observačních studiích bylo u pacientů léčených inzulínem zaznamenáno větší riziko rozvoje SS (6, 25). Ovšem ve studii UKPDS to potvrzeno nebylo (24, 25). A stejně tak ve studii ORIGIN nebyl ve větvi s inzulínovým analogem glarginem zjištěn větší počet hospitalizací pro srdeční selhání (21, 24).

Thiazolidindiony navozují cestou aktivace receptorů PPAR γ retenci natria a vedou k expanzi cirkulujícího objemu. Zvyšují také vaskulární permeabilitu, která přispívá k retenci tekutin (11, 25). Retence tekutin může vést ke vzniku a zhoršení SS i k nárůstu hospitalizací pro SS (21, 25). Známa je rozsáhlá metaanalýza, která zjistila zvýšené KV riziko při léčbě rosiglitazonem (26) a vedla k jeho omezenému používání v USA a zrušení registrace v Evropě. Závěry a metodika studie byly následně zpochybněny, nicméně vedly evropskou (EMA) i americkou (FDA) lékovou agenturu k přijetí opatření, která vyžadují, aby u nových antidiabetik byly prováděny dlouhodobé prospektivní studie hodnotící jejich kardiovaskulární bezpečnost (20). Pioglitazon podle některých metaanalýz snižuje celkovou mortalitu, ovšem riziko vzniku a zhoršení SS a zvýšení počtu hospitalizací pro SS u něj zůstává, i když je zřejmě menší než při léčbě rosiglitazonem (6, 25, 27). Thiazolidindiony by se tedy u diabetiků 2. typu se SS neměly používat (21).

Prvotní informace týkající se nových léků ovlivňujících inkretinový systém ukazovaly na jejich příznivé kardiovaskulární účinky: pokles krevního tlaku, snížení hmotnosti u glucagon-like peptid 1 (GLP-1) analogů, či neutrální efekt na hmotnost u inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 (DPP4), zlepšení endotelové dysfunkce, úprava lipidového spektra, zlepšení metabolismu a funkce kardiomyocytů (6, 20). Výsledky randomizovaných klinických studií zkoumajících KV bezpečnost zůstaly za možná přehnaným očekáváním. Jako první byly známy výsledky studie SAVOR-TIMI 53, které prokázaly non-inferioritu saxagliptinu vůči placebu v ovlivnění výskytu KV příhod a v léčené větvi došlo dokonce k významnému zvýšení rizika

hospitalizací pro SS (28). Ve studii EXAMINE s alogliptinem také nedošlo k signifikantnímu ovlivnění počtu KV příhod. Počet hospitalizací pro SS byl zvýšen jen nevýznamně (29). A konečně studie TECOS se sitagliptinem ve srovnání s placebem nezjistila zvýšení počtu hospitalizací pro SS (30). Také v této studii byla prokázána non-inferiorita vůči placebu v ovlivnění KV příhod. V podstatě ke stejným výsledkům (non-inferiorita v ovlivnění KV příhod i v počtu hospitalizací pro SS) došla také první kardiovaskulární studie s GLP-1 analogem lixisenatidem – ELIXA (31). Další zcela recentně publikovaná studie s GLP-1 analogem liraglutidem (LEADER) zaznamenala určitý pokles hospitalizací pro SS (o 13 %) (32). Ten však nebyl statisticky významný a autoři studie dávají příznivý vliv liraglutidu na redukci KV rizika spíše do souvislosti s jeho pozitivním působením na progresi aterosklerózy.

Proto nedávno zveřejněné výsledky první velké prospektivní KV studie s inhibitorem SGLT2 (společného transportéru pro sodík a glukózu) empagliflozinem – EMPA-REG OUTCOME (33), které ve srovnání s placebem prokázaly pokles mortality z KV příčin o 38 %, celkové mortality o 32 % a pokles rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 35 %, vyvolaly velký zájem nejen diabetologů, ale také kardiologů a internistů.

Studie EMPA-REG OUTCOME

Této studii se účastnilo 11 531 diabetiků 2. typu s vysokým KV rizikem. Randomizováno bylo 7 028 a z nich bylo 7 020 léčeno a zahrnuto do primární analýzy (33). Na začátku studie mělo SS 10 % nemocných a asi 47 % bylo po infarktu myokardu. Celkem 81 % pacientů bralo ACE-inhibitor nebo sartan, 65 % betablokátor, 43 % diuretika a 6 % blokátory receptoru pro aldosteron. Během sledování došlo k signifikantní redukci rizika složeného primárního endpointu – hospitalizace pro SS a KV úmrtí (HR: 0,66; $p < 0,001$) – viz obrázek č. 3A, a to bez ohledu na klinickou charakteristiku nemocných zahrnující věk, pohlaví, glomerulární filtraci, užívání další KV medikace či jiných antidiabetik, i bez ohledu na přítomnost SS na začátku studie [34]. Navíc empagliflozin vedl k signifikantní redukci hospitalizací z jakékoli příčiny (HR: 0,89; $p = 0,003$) – viz obrázek č. 3B. Nejvíce se na tom podílel pokles hospitalizací pro SS (HR: 0,65; $p = 0,002$), resp. pokles hospitalizací pro SS nebo úmrtí na SS (HR: 0,61; $p < 0,001$). V souhlasu s tím byla v léče-

Obr. 3. Kumulativní incidence prvních hospitalizací pro srdeční selhání anebo kardiovaskulární úmrtí (A) a prvních hospitalizací z jakékoli příčiny (B) Zdroj: Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J 2016; Jan 26. pii: ehv728

né větvi zaznamenána i nižší potřeba zahájení léčby kličkovými diuretiky (34). Jedná se tedy o první prospektivní randomizovanou studii, která prokázala pozitivní vliv antidiabetické léčby na snížení rizika SS u nemocných s diabetem.

Mechanismus, kterým empagliflozin snižuje riziko SS, zatím není zcela objasněn. Jsou však známy některé jeho účinky na KV systém, které by se mohly pozitivně uplatnit. Vzhledem k tomu, že příznivý vliv jeho podávání se projeví relativně brzy (během 2–4 měsíců), je pravděpodobné, že se na snížení rizika SS nejspíše podílejí hemodynamické změny dané volumovou deplecí. Ovlivnění aterosklerotických procesů či myokardiálních strukturálních změn by si zřejmě vyžádalo delší dobu (34, 35, 36).

Empagliflozin snižuje tepennou tuhost, krevní tlak a hmotnost, a to bez zvýšené sympatické aktivity, což by mohlo vést k poklesu afterloadu levé komory srdeční (34). Nicméně většina odborníků

se shoduje, že jeho hlavní příznivé působení je v ledvinách, kde navozuje osmotickou diurézu a stimuluje natriurézu, která je provázána poklesem plazmatického volumu (34, 35, 36). Volumová deplece snižuje riziko SS poklesem myokardiálního napětí (preloadu), jež přispívá k výskytu srdečních arytmií (35, 37). Hypoglykemizující efekt je spojen s poklesem hladiny inzulínu, což může dále snížit retenci natria a vody (34). Předpokládá se, že volumová deplece je provázána poklesem především centrálního aortálního tlaku, který koreluje s arteriální tuhostí a je významným prediktorem KV rizika (36).

Glifloziny podobně jako ACE-inhibitory snižují intraglomerulární tlak (35). S tím rozdílem, že pomocí aktivace tubuloglomerulární zpětné vazby (díky natriuréze a stimulaci macula densa v distálním tubulu a snížené produkci reninu) vedou k vazokonstrikci aferentní arterioly, kdežto ACE-inhibitory způsobují dilataci arterioly eferentní.

Redukují albuminurii, působí nefroprotektivně a pozitivně modulují kardio-renální osu (34). Další možné pozitivní vlivy SGLT2 inhibitorů na SS se nadále studují. Je například možné, že pokles hmotnosti vede k redukci epikardiální tukové tkáně, a tím ke zlepšení kontraktility myokardu a potlačení prozánětlivých a profibrotických pochodů (35).

Příznivé výsledky studie EMPA-REG OUTCOME, které zahrnují nejen redukci KV i celkové mortality a snížení počtu hospitalizací pro SS, ale i pozitivní ovlivnění kompenzace diabetu, pokles hmotnosti a krevního tlaku, vynikají také s ohledem na bezpečnost podávání empagliflozinu. U léčených pacientů byl sice zaznamenán zvýšený výskyt genitálních infekcí, nicméně ostatní nežádoucí účinky – včetně případů hypoglykemií, selhání ledvin, infekcí močových cest, ketoacidóz, tromboembolických příhod, kostních fraktur a příhod

souvisejících s volumovou deplecí – se u nich vyskytovaly zhruba stejně často jako u nemocných léčených placebem (33). Pozitivní vliv empagliflozinu u nemocných s vysokým KV rizikem na celkovou mortalitu a KV komplikace včetně hospitalizací pro SS nyní zmiňuje i revidovaný Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu České diabetologické společnosti ze dne 1. 1. 2016 (38). Dle tohoto postupu se glifloziny mají používat jako léky druhé úrovně spolu s metforminem, nebo ostatními antidiabetiky, pokud monoterapie metforminem nevede k uspokojivé kompenzaci nebo je kontraindikována (38). Ve světle výsledků studie EMPA-REG OUTCOME by tedy u pacientů s vysokým KV rizikem, při respektování všech kontraindikací, měl být empagliflozin preferován (36). Také nová doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání vyzdvihují jeho benefit v prevenci

SS i v redukci mortality a upřednostňují jej před ostatními antidiabetiky jako lék, který by měl být použit k intenzifikaci hypoglykemické léčby, pokud samotný metformin nestačí (39).

Závěr

Diabetes mellitus 2. typu je závažné onemocnění s narůstající prevalencí, vysokou morbiditou i mortalitou. Na kardiovaskulární mortalitě se významnou měrou podílí rozvoj srdečního selhání. Výběr hypoglykemické léčby může jeho výskyt a tím i prognózu diabetiků zásadně ovlivnit. EMPA-REG OUTCOME je první prospektivní randomizovanou studií, která u nemocných s DM 2. typu prokázala pozitivní vliv antidiabetické léčby na snížení rizika srdečního selhání.

*Podpořeno grantem IGA_LF_2016_014 a MZ
ČR – RVO (FNOL, 00098892).*

LITERATURA

1. <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2013>.
2. Škrha J, et al. Diabetologie. Praha: Galén 2009, první vydání, 417 s.
3. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, et al. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, 2011. *Cor Vasa* 2012; 54: e113–e134.
4. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005; 28: 612–616.
5. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668–2673.
6. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2015; 40: 7–43.
7. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 330–336.
8. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, et al. EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 194–202.
9. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007; 154: 277.e1–8.
10. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725–2736.
11. Pelikánová T, Bartoš V, a kol. Praktická diabetologie. Praha: Maxdorf 2011; 5. vydání, 742 s.
12. Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy. *Dis Model Mech* 2009; 2: 454–466.
13. Herrero P, Peterson LR, McGill JB, et al. Increased myocardial fatty acid metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 598–604.
14. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J* 2004; 18: 1692–1700.
15. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1146–1155.
16. Way KJ, Isshiki K, Suzuma K, et al. Expression of connective tissue growth factor is increased in injured myocardium associated with protein kinase C beta2 activation and diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2709–2718.
17. Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 25–33.
18. Semplicini A, Ceolotto G, Massimino M, et al. Interactions between insulin and sodium homeostasis in essential hypertension. *Am J Med Sci* 1994; 307(Suppl 1): S43–46.
19. Westerbacka J, Yki-Järvinen H. Arterial stiffness and insulin resistance. *Semin Vasc Med* 2002; 2: 157–164.
20. Hradec J. Léčba srdečního selhání u diabetiků. *Vnitř Lék* 2014; 60: 310–315.
21. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamoraño JL, Achenbach S, Baumgartner H, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087.
22. Giamouzis G, Triposkiadis F, Butler J. Metformin use in patients with diabetes mellitus and heart failure: friend or foe? *J Card Fail* 2010; 16: 207–210.
23. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395–402.
24. Haluzik M, Trachta P, Mráz M. Léčba inzulinem a kardiovaskulární komplikace. *DMEV* 2013; 16: 138–143.
25. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015; 385: 2107–2117.
26. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.
27. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497.
28. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
29. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
30. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
31. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–2257.
32. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
33. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
34. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; Jan 26. pii: ehv728.
35. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuretic. *Kidney Int* 2016; 89: 524–526.
36. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: What has it told us? A diabetologist's perspective. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 1–2.
37. McMurray J. EMPA-REG – the “diuretic hypothesis”. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 3–4.
38. http://www.diab.cz/dokumenty/doporuceni_DM_2015-2.pdf.
39. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; doi:10.1002/ehf.592.